

## КОНГЕНИТАЛНА ДИСЕРИТРОПОЕТИЧНА АНЕМИЯ

ICD-10 code: D64.4

**Orpha code: 65** Конгенитална дисеритропоетична анемия  
**98869** Конгенитална дисеритропоетична анемия тип 1  
**98873** Конгенитална дисеритропоетична анемия тип 2  
**98870** Конгенитална дисеритропоетична анемия тип 3

OMIM code: 141900, 604131

### Определение на заболяването

Анемия, дължаща се на неефективна еритропоеза, поради ранното разрушаване на еритроцитите в костния мозък. Представява генетично заболяване, което се характеризира с две особености: (1) еритробластна хиперплазия в костния мозък, но недостатъчна емисия на еритроцити в периферната кръв, поради което се развива анемия и (2) аномалии в ядрата на еритробластите - могат да бъдат двуядрени, многоядрени или с различна форма. Заболяването е с фамилен характер и може да започне в детска възраст или при възрастни.

При част от болните, **конгениталната дисеритропоетична анемия** (КДА) се унаследява по *автозомно-рецесивен начин - те се определят като тип I и II, а болните с автозомно-доминантно унаследяване се определят като тип III.*

*Етиологията на всички типове дисеритропоетична анемия е неизвестна.* Гените отговорни за тези патологични състояния са локализирани съответно при трите типа:

- *КДА тип I:* CDAN1 ген разположен в хромозома 15 (15q15.1-q15.3).
- *КДА тип II:* CDAN2 ген локализиран в хромозома 20 (20q11.2).
- *КДА тип III:* CDAN3 ген локализиран в хромозома 15 (15q21-q25).

### Клинична картина

1. *Тип I* - този тип е с автозомно-рецесивно унаследяване. Заболяването може да започне още в периода на новороденото или в зряла възраст. Болните са мъже и жени - всички от едно поколение. Болни не се откриват нито при родителите, нито сред децата на пациентите. В случая има данни за кръвнородствени бракове.

Клинично се установява лека до умерена хемолитична анемия с иктер и спленомегалия. При някои болни се откриват дефекти на пръстите на ръцете. Анемията е макроцитна с анизоцитоза и пойкилоцитоза, с базофилно пунктирани еритроцити и пръстени на Sabot. Хемолизата води до увеличен индиректен билирубин, намален хаптоглобин и повишени нива на лактат дехидрогеназа (ЛДХ). При тип I дисеритропоетична анемия, животът на еритроцитите е скъсен до 15 - 30 дни. В костния мозък се установява еритробластна хиперплазия. Откриват се мегалобласти с асинхронизъм в зреенето между ядрото и цитоплазмата, като ядрото остава младо. При еритробластите се открива разделение на ядрото на две части - бинуклеарност. Анемията е резистентна на лечение, терапията включва периодични хемотрансфузии.

2. *Тип II* е по-често срещан тип конгенитална дисеритропоетична анемия. Този тип се нарича още НЕМPAS (hereditary erythroblast multinuclearity with positive acidified serum). Унаследяването е автозомно-рецесивно, като е характерно хоризонталното разпространение, т.е. болните са от едно поколение. Анемичният синдром варира по тежест. Той е по-тежък в детска възраст, а в зряла възраст е по-леко изразен.

Анемията е от хемолитичен тип с периоди на жълтеница и развитие на хепатоспленомегалия. Броят на ретикулоцитите е нисък. Налице е нормоцитоза и нормохромия. Полуживотът на еритроцитите е около 17 дни. За разлика от тип I, при тип II в костния мозък не се откриват мегалобласти. Наблюдава се еритробластна хиперплазия с множество двуядрени и многоядрени еритробласти. Еритроцитите много приличат на тези при пароксизмална нощна хемоглобинурия, тъй като хемолизират при ниско рН на кръвта. Това се дължи на специфичния за тях НЕМPAS-антиген, който аглутинира антитела от клас IgM в присъствие на комплемент. В резултат протича хемолiza на еритроцитите, която стои в основата на проявената жълтеница. Много често в хода на заболяването се развива холелитиаза. НЕМPAS-еритроцитите експресират на повърхността си и други антигени - I, i, както и фракции на комплемента.

На генетично ниво се открива дефект в синтеза на ензима ацетилглюкозаминтрансфераза, който е необходим при изграждането на мембранни гликопротеини.

Анемията е рефрактерна на лечение. Добър ефект се постига с периодични хемотрансфузии. Смущенията в обмяната на желязото водят до вторична хемосидероза. В този аспект се прилагат медикаменти, свързани с елиминиране на излишното желязо от организма - желязохелаторна терапия. Спленектомията увеличава преживяемостта на еритроцитите.

3. *Тип III* конгенитална дисеритропоетична анемия - за разлика от първите два типа, тук има автозомно-доминантен механизъм на унаследяване. Заболяването се открива в различни възрастови групи - от новородени до старци. Характерна е лека до умерена нормоцитна анемия, хемолизата е слабо изразена.

В костния мозък се откриват еритробласти с много ядра - до 12 ядра в един еритробласт, и нормобласти с големи размери - около 50 микрометра, които се наричат още гигантобласти. Тези клетки съставляват около 1/3 от всички клетки в костния мозък.

Този тип анемия протича по-леко в сравнение с останалите и рядко изисква кръвопреливане. Прилага се лечение във връзка с хемосидерозата.

### **Епидемиологични данни за заболяването в Република България**

5 деца в България

### **Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз**

Около 300 случаи в света.

### **Критерии за диагностициране на заболяването**

#### *Тип I*

Лека до умерена хемолитична анемия с иктер и спленомегалия. При някои болни се откриват дефекти на пръстите на ръцете. Анемията е макроцитна с анизоцитоза и пойкилоцитоза, с базофилно пунктирани еритроцити и пръстени на Cabot (включвания в клетките от денатуриран белтък). Хемолизата води до увеличен индиректен билирубин, намален хаптоглобин и повишени нива на ЛДХ. Нормално еритроцитите имат време на полуживот около 120 дни. При тип I дисеритропоетична анемия, той е скъсен до 15 - 30 дни. В костния мозък се установява еритробластна хиперплазия. Откриват се мегалобласти, които са по-големи клетки от проеритробластите със липсващ синхрон в узряването между ядрото и цитоплазмата. При еритробластите се открива разделение на ядрото на две части - бинуклеарност.

#### *Тип II*

Анемията е от хемолитичен тип с периоди на жълтеница и развитие на хепатоспленомегалия. Броят на ретикулоцитите е нисък. Налице е нормоцитоза и нормохромия. Полуживотът на еритроцитите е около 17 дни. За разлика от тип I, при тип II в костния мозък не се откриват мегалобласти. Наблюдава се еритробластна хиперплазия с множество двуядрени и многоядрени еритробласти. Еритроцитите много приличат на тези при пароксизмална нощна хемоглобинурия, тъй като хемолизират при ниско рН на кръвта. Това се дължи на специфичния за тях НЕМРАС-антиген, който аглутинира антитела от клас IgM в присъствие на комплемент. В резултат протича хемолиза на еритроцитите, която стои в основата на проявената жълтеница. Много често в хода на заболяването се развива холелитиаза. НЕМРАС-еритроцитите експресират на повърхността си и други антигени - I, i, както и фракции на комплемента. На генетично ниво се открива дефект в синтеза на ензима ацетилглюкозаминтрансфераза, който е необходим при изграждането на мембранни гликопротеини.

#### *Тип III*

Характерна е лека до умерена нормоцитна анемия, хемолизата е слабо изразена. В костния мозък се откриват еритробласти с много ядра - до 12 ядра в един еритробласт, и нормобласти с големи размери - около 50 микрометра, които се наричат още гигантобласти. Тези клетки съставляват около 1/3 от всички клетки в костния мозък

### **Алгоритми за лечение на заболяването**

1. Хемотрансфузии на Еритроцитен концентрат.

2. Хелатираща терапия.

- *Deferoxamine (DFO, Desferal®)*
  - Първа линия терапия
  - Дозирание: деца – 20-40 мг/кг (възраст под 5 години – 20-30 мг/кг)  
възрастни – 20-50 мг/кг

- Начин на приложение: подкожно или венозно чрез инфузионна помпа за 10-12-24 часа на ден, 5-7 инфузии седмично
- *Deferasirox (DFX, Exjade®)*
  - Първа линия терапия след 6-годишна възраст
  - Втора линия терапия след 2-годишна възраст, когато лечението с *Deferoxamine* е противопоказано или неефективно
  - Дозиране: 20-40 мг/кг
  - Начин на приложение: перорално, ежедневно, еднократно дневно
  -

### 3. Спленектомия при тип II.

#### Алгоритми за проследяване на заболяването

Проследяването на заболяването се провежда от интердисциплинарен екип с опит при диагностиката и лечението на основното заболяване и на неговите усложнения. В екипите са включени хематолог, кардиолог, ендокринолог, гастроентеролог (хепатолог), стоматолог, акушер-гинеколог, генетик, психолог и социален работник. Специалистите са ангажирани изцяло с диагностиката, лечението и проследяването на усложненията, свързани с основното заболяване или провеждано лечение, и осъществяват допълнителни консултации при необходимост.

Алгоритъма на проследяване е разработен от Работна група по таласемия към БМСХ и е включен към Изисквания на НЗОК за провеждане на хелатираща терапия при бета-таласемия, наследствена хемолитична анемия, конституционална апластична анемия, наследствена сидеробластна анемия и конгенитална дизеритропоеична анемия в извънболничната помощ.

Показатели	Исходни стойности при започване на първото хелатиращо лечение	+ 3 м.	+ 6 м.	+ 12м.	+24 м.
Кръвна картина + АНБ	x	x	x	x	x
Феритин	x	x	x	x	x
Креатинин (само за пациенти на <i>Deferasirox</i> )	x	x	x	x	x
ALAT, ASAT, GGTP	x	x	x	x	x
Билирубин, LDH	x	x	x	x	x
Протеинурия	x	x	x	x	x
Абд. ехография	x			x	x
Аудиометрия (> 10 г. само за пациенти на <i>Deferoxamine</i> )	x			x	x
Зрение (> 10 г само за пациенти на <i>Deferoxamine</i> )	x			x	x
Са, Р, PTH (> 12 г.)	x			x	x
FT4, TSH (> 12 г.)	x			x	x
Пуберт. p-e (> 12 г., до завършване на пубертета)	x			x	x
HCV, HBsAg, HIV	x			x	x
ЕКГ, ЕхоКГ + ФИ (> 10г.)	x			x	x
МРТ на сърце	x				x
МРТ на черен дроб	x				x
Кр. глюкоза	x		x	x	x
Гл. тол. тест (> 10 г.)	x			x	x
Костна възр.: китка (< 12 г.);	x			x	x
DEXA scan (> 18 г.)	x			x	x
Тегло (деца, подраств.)	x		x	x	x
Ръст (деца, подраств.)	x		x	x	x
Консулти (кардиолог, ендокринолог, гастроентеролог)	x		x	x	x

### **Алгоритми за рехабилитация на заболяването**

Пациентите не се нуждаят от специфична рехабилитация. Като всяко хронично заболяване психологичната подкрепа и подкрепата за социална интеграция са задължителни и в интердисциплинарния екип задължително трябва да има включен психолог и социален работник. Целта е да се помогне на пациента да се справи психологически с хроничната анемия, съпътстващите усложнения и необходимостта от хемотрансфузии и хелатираща терапия и да намери сили да организира и поддържа нормален ход на живот. Подходящата психологическа подкрепа се основава не само на мотивиран и способен екип от психолог и клиницисти, но и нужда от стабилна организационна структура, която да позволява адекватна доставка на грижа. Необходимо е при възможност един постоянен лекар и психолог да води лечението и подкрепата на пациента в рамките на организираната здравна структура. Добре лекуваните пациенти могат да упражняват по-голямата част от познатите професии и рядко се срещат непреодолими трудности при изпълнение на трудова ангажираност. Оказването на помощ за професионално ориентиране е задължителна.

### **Библиография:**

1. Bader-Meunier B, et al. Clinical and Laboratory Manifestations of Congenital Dyserythropoietic Anemia Type I in a Cohort of French Children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:416–419)
2. Wickramasinghe SN. Congenital dyserythropoietic anemias. *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 71–8.
3. Heimpel H. Congenital dyserythropoietic anemias: epidemiology, clinical significance, and progress in understanding their pathogenesis. *Ann Hematol* 2004; 83: 613–21.
4. Rossler J, Havers W. [Diagnosis and genetics of congenital dyserythropoietic anemias (CDA).] *Klin Padiatr* 2000; 212:153–8.